

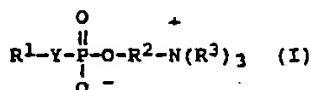


(51) Internationale Patentklassifikation ⁵ : A61K 31/685, C07F 9/09, 9/10 C07F 9/165	A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 91/09602 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 11. Juli 1991 (11.07.91)
(21) Internationales Aktenzeichen : PCT/EP90/02100		(74) Anwälte: WEBER, Manfred usw. ; Boehringer Mannheim GmbH, Sandhoferstrasse 116, D-6800 Mannheim 31 (DE).
(22) Internationales Anmeldedatum: 5. Dezember 1990 (05.12.90)		
(30) Prioritätsdaten: P 39 42 933.4 23. Dezember 1989 (23.12.89) DE		(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), CA, CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FI, FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), HU, IT (europäisches Patent), JP, KR, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), NO, SE (europäisches Patent), SU, US.
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BOEHRINGER MANNHEIM GMBH [DE/DE]; Sandhoferstrasse 116, D-6800 Mannheim 31 (DE).		
(72) Erfinder; und		Veröffentlicht
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : ZILCH, Harald [DE/DE]; Alsenweg 24, D-6800 Mannheim 31 (DE). BOSIES, Elmar [DE/DE]; Delpstrasse 11, D-6940 Weinheim (DE). HERRMANN, Dieter [DE/DE]; An der Neckarspitze 13, D-6900 Heidelberg (DE). KOCH, Edith [DE/DE]; Langonerstrasse 18, D-8122 Penzberg (DE).		Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

(54) Title: USE OF ALKYL PHOSPHOLIPIDS AS ANTIVIRAL DRUGS, AS WELL AS NEW COMPOUNDS

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON ALKYLPHOSPHOLIPIDEN ALS ANTIVIRALE ARZNEIMITTEL, SOWIE NEUE VERBINDUNGEN

(57) Abstract



The present invention relates to the use of compounds of formula (I), where R¹ is a straight-chain or branched, saturated or unsaturated aliphatic residue, in particular an alkyl residue, with 9 to 30 carbon atoms, which can also be part of a C₅-C₇ cycloalkane ring and may be substituted with one or more hydroxy, halogen, nitrile, a C₅-C₇ cycloalkyl, phenyl, C₁-C₂₀ alkoxy carbonyl, C₁-C₂₀ alkyl carbonyl, C₁-C₂₀ alkyl carbamoyl, C₁-C₂₀ alkyl mercapto, C₁-C₂₀ alkane sulphanyl, C₁-C₂₀ alkane sulphonyl, C₁-C₂₀ acyl amino groups or by C₁-C₂₀ alkoxy which in can be substituted by phenyl, C₁-C₂₀ alkyl mercapto, C₁-C₂₀ alkane sulphanyl, C₁-C₂₀ acyl amino, C₁-C₂₀ alkoxy carbonyl, nitrile, hydroxy, C₁-C₂₀ alkoxy or C₁-C₂₀ alkyl carbamoyl, R² is a straight-chain or branched alkylene chain with 2 to 6, preferably 2 to 4, carbon atoms, R³ is hydrogen or a C₁-C₆ alkyl group, and Y is an oxygen or a sulphur atom. The invention also relates to their pharmacologically acceptable salts and optical isomers for manufacturing antiviral drugs. Also described are selected new phospholipids and their use to manufacture drugs, in particular for treating viral or retroviral infections.

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der Formel (I), in der R¹ einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen Rest, insbesondere ein Alkylrest, mit 9-30 Kohlenstoffatomen darstellt, der auch Teil eines C₅-C₇-Cycloalkanrings sein kann und der gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Hydroxy-, Halogen-, Nitril-, eine C₅-C₇-Cycloalkyl-, Phenyl-, C₁-C₂₀-Alkoxy carbonyl-, C₁-C₂₀-Alkylcarbonyl-, C₁-C₂₀-Alkylcarbamoyl-, C₁-C₂₀-Alkylmercapto-, C₁-C₂₀-Alkansulfinyl-, C₁-C₂₀-Alkansulfonyl-, C₁-C₂₀-Acylaminogruppe oder durch C₁-C₂₀-Alkoxy substituiert ist, das wiederum durch Phenyl, C₁-C₂₀-Alkylmercapto, C₁-C₂₀-Alkansulfinyl, C₁-C₂₀-Alkansulfonyl, C₁-C₂₀-Acylamino, C₁-C₂₀-Alkoxy carbonyl, Nitril, Hydroxy, C₁-C₂₀-Alkoxy oder C₁-C₂₀-Alkylcarbamoyl substituiert sein kann, R² eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette mit 2-6, vorzugsweise 2-4 Kohlenstoffatomen, R³ Wasserstoff oder eine C₁-C₆-Alkylgruppe und Y ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeuten, deren pharmakologisch unbedenkliche Salze sowie optische Isomere zur Herstellung von Arzneimitteln mit antiviraler Wirkung. Gegenstand der Erfindung sind ferner ausgewählte neue Phospholipide, sowie deren Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln, insbesondere zur Behandlung von viralen oder retroviralen Infektionen.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

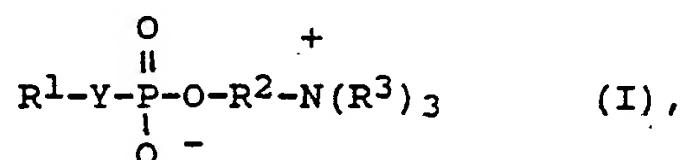
Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	ES	Spanien	ML	Mali
AU	Australien	FI	Finnland	MN	Mongolei
BB	Barbados	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
BE	Belgien	GA	Gabon	MW	Malawi
BF	Burkina Faso	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BG	Bulgarien	GN	Guinca	NO	Norwegen
BJ	Benin	GR	Griechenland	PL	Polen
BR	Brasilien	HU	Ungarn	RO	Rumänien
CA	Kanada	IT	Italien	SD	Sudan
CF	Zentrale Afrikanische Republik	JP	Japan	SE	Schweden
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SN	Senegal
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SU	Soviet Union
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	TD	Tschad
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	TG	Togo
CS	Tschechoslowakei	LJ	Luxemburg	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DE	Deutschland	MC	Monaco		
DK	Dänemark	MG	Madagaskar		

Verwendung von Alkylphospholipiden als antivirale Arzneimittel, sowie neue Verbindungen

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung von Alkylphospholipiden zur Herstellung von antiviralen Arzneimitteln.

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der Formel I



in der

R^1 einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen Rest, insbesondere ein Alkylrest, mit 9-30 Kohlenstoffatomen darstellt, der auch Teil eines $\text{C}_5\text{-}\text{C}_7$ -Cycloalkanrings sein kann und der gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Hydroxy-, Halogen-, Nitril-, eine $\text{C}_5\text{-}\text{C}_7$ -Cycloalkyl-, Phenyl-, $\text{C}_1\text{-}\text{C}_{20}$ -Alkoxy carbonyl-, $\text{C}_1\text{-}\text{C}_{20}$ -Alkyl carbonyl-, $\text{C}_1\text{-}\text{C}_{20}$ -Alkyl carbamoyl-, $\text{C}_1\text{-}\text{C}_{20}$ -Alkyl mercapto-, $\text{C}_1\text{-}\text{C}_{20}$ -Alkansulfinyl-, $\text{C}_1\text{-}\text{C}_{20}$ -Alkansulfonyl-, $\text{C}_1\text{-}\text{C}_{20}$ -Acylaminogruppe oder durch $\text{C}_1\text{-}\text{C}_{20}$ -Alkoxy substituiert ist, das wiederum durch Phenyl, $\text{C}_1\text{-}\text{C}_{20}$ -Alkyl mercapto, $\text{C}_1\text{-}\text{C}_{20}$ -Alkansulfinyl, $\text{C}_1\text{-}\text{C}_{20}$ -Alkansulfonyl, $\text{C}_1\text{-}\text{C}_{20}$ -Acylamino, $\text{C}_1\text{-}\text{C}_{20}$ -Alkoxy carbonyl, Nitril, Hydroxy, $\text{C}_1\text{-}\text{C}_{20}$ -Alkoxy oder $\text{C}_1\text{-}\text{C}_{20}$ -Alkyl carbamoyl substituiert sein kann,

R^2 eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette mit 2-6, vorzugsweise 2-4 Kohlenstoffatomen,

R³ Wasserstoff oder eine C₁-C₆-Alkylgruppe und

Y ein Sauerstoff- oder Schwefelatom

bedeuten, deren pharmakologisch unbedenkliche Salze sowie optische Isomere zur Herstellung von Arzneimitteln mit antiviraler Wirkung.

In der Deutschen Offenlegungsschritt DE-A-3,304,870 werden zum Teil Alkylphospholipide mit der oben angegebenen Struktur beschrieben, sowie deren Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln. Dort ist jedoch ausschließlich die cancerostatische Wirkung dieser Phospholipide angegeben. Diese Derivate eignen sich insbesondere zur Herstellung von Antitumormitteln.

In der EP-A-300,397 sind Hydroxy-, C₁-C₆-Alkoxy- und Benzyloxy-substituierte Phospholipide als Phospholipase-A2-Inhibitoren beschrieben.

In der JP 62/126 192 wird die Herstellung von strukturell ähnlichen Alkylphospholipid-Derivaten beschrieben. Insbesondere ist aus dieser Anmeldung die Verbindung 2-Decyl-tetradecyl-1-phosphorsäure-monocholinester bereits vorbekannt.

Aus der JP 61/24 530 sind kurzkettige Alkoxy[[[(trialkylammonio)-ethoxy]phosphinyl]oxy]alkanhydroxide in Form ihrer inneren Salze mit antitumoraler, antiinflammatorischer und antihypertensiver Wirkung bekannt.

Die EP-A-108,565 beschreibt Alkylphospholipide mit antitumoraler, fungizider und antiparasitärer Wirkung.

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, daß die Alkylphospholipide der Formel I eine ausgeprägte antivirale Wirkung aufweisen, und sich daher besonders gut zur Behandlung von viralen bzw. retroviralen Infektionen eignen. Virale Infektionen von Säugern, insbesondere des Menschen, sind weit verbreitet. Trotz intensiver

Bemühungen ist es bisher nicht gelungen, Chemotherapeutika bereitzustellen, die ursächlich oder symptomatisch mit dem viral oder retroviral bedingten Krankheitsgeschehen mit erkennbar substantiellem Erfolg interferieren. Es ist heutzutage nicht möglich, bestimmte Viruserkrankungen, wie zum Beispiel das Aquired Immune Deficiency Syndrom (AIDS), den AIDS-related-complex (ARC) und deren Vorstadien, Herpes-, Cytomegalie-Virus (CMV)-, Influenza- und andere Virusinfektionen zu heilen oder chemotherapeutisch deren Symptome günstig zu beeinflussen. Derzeit steht beispielsweise für die Behandlung von AIDS fast ausschließlich das 3'-Azido-3'-deoxy-thymidin (AZT), bekannt als Zidovudine oder Retrovir^R, zur Verfügung. AZT ist jedoch durch eine sehr enge therapeutische Breite bzw. durch bereits im therapeutischen Bereich auftretende, sehr schwere Toxizitäten charakterisiert (Hirsch, M.S. (1988) J.Infec.Dis. 157, 427-431).

Es besteht daher ein sehr großes Bedürfnis an Chemotherapeutika, die möglichst spezifisch mit viral oder retroviral bedingten Erkrankungen oder deren Symptomen interferieren, ohne jedoch die anderen, normal ablaufenden natürlichen Körperfunktionen zu beeinflussen.

Der vorliegenden Erfindung lag daher die Aufgabe zugrunde, verbesserte antiviral wirksame Arzneimittel zur Verfügung zu stellen.

Die Alkylphospholipide der Formel I hemmen sehr spezifisch die Virusvermehrung, wobei insbesondere folgende Viren zu nennen sind: HIV, Herpes, Sendai, Cytomegalie (CMV), Influenza, Parainfluenza, Epstein-Barr (EBV), Vesikular Stomatitis Virus (VSV), Hepatitis, Meningitis, Enzephalitis, etc.. Die genannten Verbindungen können vorteilhaft prophylaktisch oder therapeutisch bei der Behandlung von allen Krankheiten eingesetzt werden, bei denen eine virale bzw. retrovirale Infektion von pathophysiologischer, symptomatischer oder klinischer Relevanz ist.

Bei den Alkylphospholipiden der Formel I bedeutet Alkyl in dem Substituenten R³ einen Kohlenwasserstoffrest mit 1-6 Kohlenstoffatomen, insbesondere den Methyl- oder Ethylrest.

Die "Alkyl"-komponenten der in der Definition von R¹ genannten Substituenten, wie z.B. Alkoxy, Alkoxycarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbamoyl, Acylamino, Alkylmercapto, Alkansulfinyl oder Alkansulfonyl, bedeuten in allen Fällen in der Regel Reste mit 1-20 Kohlenstoffatomen. Insbesondere kommen solche Reste mit einer Kettenlänge von mindestens 8, bevorzugt mindestens 11 C-Atomen und höchstens bis zu 18, bevorzugt bis zu 16 C-Atomen in Frage, wie z.B. Octyl-, Undecyl-, Dodecyl-, Tridecyl-, Tetradecyl-, Penta-decyl- oder Octadecylrest.

Cycloalkanringe, die auch Bestandteil der Alkylenkette der Gruppe R¹ sein können, sind der Cyclopentan-, Cyclohexan- und der Cycloheptanring, wobei die Ringe noch durch eine C₁-C₆-Alkylgruppe substituiert sein können. In diesem Sinne kommen für R¹ beispielsweise eine C₁-C₄-Alkyl-C₅-C₇-cycloalkylen- oder C₅-C₇-cycloalkyl-C₁-C₄-alkylengruppe in Frage.

Halogen bedeutet Fluor, Chlor, Brom und Jod, vorzugsweise jedoch Fluor.

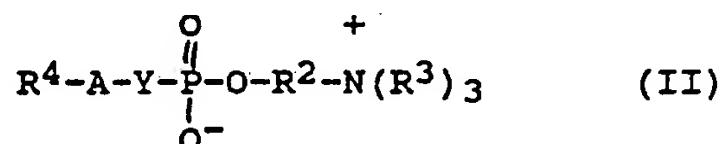
Der aliphatische Rest R¹ bedeutet Reste mit 9-30 Kohlenstoffatomen, die geradkettig oder verzweigt, gesättigt oder ungesättigt sein können und einen oder mehrere der oben genannten Substituenten tragen können, wobei die umfaßten Verbindungen bezüglich der Definition von R¹ nicht mehr als max. 33 Kohlenstoffatome besitzen dürfen. Als geradkettige Gruppen kommen insbesondere Alkylgruppen mit 10-20 Kohlenstoffatomen in Frage, wie beispielsweise der Eicosyl-, Octadecyl-, Heptadecyl-, Hexadecyl-, Tetradecyl-, Tridecyl-, Dodecyl- und der Undecylrest. Ein ungesättigter aliphatischer Rest kann bis zu vier Doppelbindungen enthalten, vorzugsweise jedoch ein oder zwei Doppelbindungen.

Die Gruppe R¹ besteht bevorzugt aus einer geradkettigen oder verzweigten C₉-C₁₈-Alkylgruppe, die ein oder zweifach durch Alkyl-,

Alkoxy-, Alkylmercapto-, Alkansulfinyl-, Alkansulfonyl-, Benzyl-oxy-, Hydroxy- oder Halogen substituiert sein kann und die gegebenenfalls an C¹-C³ durch Alkylgruppen substituiert sein kann, wobei diese auch einen Ring bilden können.

Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I sind insbesondere Derivate des Alkylphosphorsäure-monocholinesters (die auch als Alkyl-(2-trimethylammonium)ethyl-phosphate bezeichnet werden können), die in 2- oder 3-Stellung der Alkylgruppe durch Alkoxy, Alkylmercapto, Alkansulfinyl oder Alkansulfonyl substituiert sind bzw. verzweigte Alkylphosphorsäure-monocholinester wie 1-, 2- oder 3-Alkoxyethyl-, -Alkylmercaptomethyl-, -Alkansulfinylmethyl- oder -Alkansulfonylmethyl-Derivate.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind jedoch auch ausgewählte neue Verbindungen mit antiviraler Wirkung. Es hat sich gezeigt, daß insbesondere Phospholipide der Formel II



eine gute antivirale Wirkung aufweisen, in der

R⁴ einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen Rest mit 7-28 Kohlenstoffatomen bedeutet,

A die Gruppe $-\underset{\text{Z}}{\text{CH}}-\text{CH}_2-$, $-\underset{\text{CH}_2-\text{Z}}{\underset{\text{Z}}{\text{CH}}}-$ oder $-\underset{\text{CH}_2-\text{Z}}{\underset{\text{CH}_2-\text{Z}}{\text{CH}}}-\text{CH}_2-$

bedeutet, und

Z eine C₁-C₂₀-Alkoxy carbonyl-, C₁-C₂₀-Alkyl carbonyl-, C₁-C₂₀-Alkylaminocarbonyl-, C₁-C₂₀-Alkylmercapto-, C₁-C₂₀-Alkan-sulfinyl-, C₁-C₂₀-Alkansulfonyl- oder C₈-C₁₅-Alkoxygruppe darstellt, wobei für den Fall, daß R⁴ eine geradkettige

Alkylgruppe mit 7-15 C-Atomen bedeutet, z auch eine unverzweigte Alkylgruppe mit 9-13 C-Atomen sein kann,

und die übrigen Reste R^2 , Y, und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben, wobei die Verbindungen bezüglich der Definition R^4 -A- nicht mehr als max. 33 Kohlenstoffatome besitzen, mit Ausnahme der Verbindung 2-Decyl-tetradecyl-1-phosphorsäure-monocholinester.

In der allgemeinen Formel I und II zeigen insbesondere solche Phospholipide eine gute antivirale Wirkung, wenn sie durch die folgenden Merkmale gekennzeichnet sind:

R^1 ist in Formel I vorzugsweise eine geradkettige C_9-C_{30} -Alkyl-, insbesondere $C_{10}-C_{17}$ -Alkylgruppe, wie beispielsweise Dodecyl-, Tridecyl-, Tetradecyl-, Pentadecyl-, Hexadecyl- und Heptadecylgruppe, wobei die Undecyl-, Dodecyl-, Tridecyl-, Tetradecyl- und Pentadecylgruppe besonders bevorzugt sind.

R^4 ist in Formel II vorzugsweise eine geradkettige C_7-C_{28} -Alkyl-, insbesondere C_8-C_{15} - oder C_9-C_{14} -Alkylgruppe, wie beispielsweise die Octyl-, Decyl-, Dodecyl-, Tridecyl-, Tetradecylgruppe, wobei die Decyl-, Undecyl-, Dodecyl- und Tridecylgruppe besonders bevorzugt sind.

In der Formel I kommt für R^1 insbesondere eine geradkettige Alkylgruppe in Frage, die durch eine C_1-C_{20} -Alkylmercapto-, C_1-C_{20} -Alkansulfinyl-, C_1-C_{20} -Alkansulfonyl-, C_8-C_{15} -Alkoxy-, C_1-C_{20} -Alkoxycarbonyl- oder C_1-C_{20} -Alkylaminocarbonylgruppe substituiert sein kann, wobei die zuvor genannten C_1-C_{20} -Alkylteile vorzugsweise 8-15 Kohlenstoffatome enthalten.

Als Substituenten der Alkylgruppe R^1 kommen in diesem Sinne vorzugsweise die folgenden Gruppen in Frage: C_8-C_{15} -Alkoxy-, wie z.B. die Decyloxy-, Undecyloxy-, Dodecyloxy- oder Tetradecyloxygruppe; eine C_8-C_{15} -Alkylmercapto-, wie z.B. Nonylmercapto-, Decylmercapto- oder Undecylmercaptogruppe, sowie eine C_8-C_{15} -Alkoxy-carbonyl-, wie z.B. die Decyloxycarbonylgruppe; eine C_8-C_{15} -

Alkylaminocarbonyl-, wie z.B. die Decylaminocarbonyl-; eine C₈-C₁₅-Alkylcarbonylaminogruppe, wie z.B. Decylcarbonylaminogruppe.

In der allgemeinen Formel II kommen für Z vorzugsweise C₁-C₂₀-Alkylmercapto-, C₁-C₂₀-Alkansulfinyl-, C₁-C₂₀-Alkansulfonyl-, C₈-C₁₅-Alkoxy-, C₁-C₂₀-Alkoxy carbonyl-, C₁-C₂₀-Alkylcarbonyl- oder C₁-C₂₀-Alkylaminocarbonylgruppe in Frage, oder für den Fall, daß R⁴ eine geradkettige Alkylgruppe mit 7-18 C-Atomen bedeutet, kann Z auch eine unverzweigte C₉-C₁₃-Alkylgruppe sein. Bevorzugt enthalten die "Alkyl"-teile der zuvor genannten Gruppen mindestens 8, insbesondere mindestens 10 C-Atome und höchstens bis zu 15, insbesondere bis zu 13 C-Atome, wie z.B. die Octyl-, Nonyl-, Decyl-, Undecyl- oder Dodecylkomponente. R⁴ ist bevorzugt eine geradkettige Alkylgruppe mit 7-14 Kohlenstoffatomen. R² bedeutet insbesondere eine geradkettige oder verzweigte C₂-C₄-Alkylen gruppe, wobei die Ethylen gruppe bevorzugt ist.

Für R³ kommt insbesondere ein Wasserstoffatom oder eine C₁-C₄-Alkylgruppe, vorzugsweise die Methylgruppe in Frage.

Unter der Definition der -N⁺(R³)₃-Gruppe in den Formeln I und II sollen sowohl die identisch substituierten Stickstoffderivate, wie z.B. die Trimethylammoniumgruppe, als auch die gemischt substituierten Derivate, wie z.B. Dimethylammonium-, Diethylammonium-, n-Butyl-dimethylammonium- oder Methyl-di-ethylammoniumgruppe verstanden werden bzw. alle durch die Kombination der in der Definition von R³ genannten Gruppen möglichen Varianten.

Besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel II sind solche, in denen die Gruppe R⁴ eine C₇-C₁₄-Alkylgruppe darstellt, wie beispielsweise die Octyl-, Nonyl-, Decyl-, Undecyl-, Dodecyl-, Tridecyl- oder Tetradecylgruppe und Z eine C₈-C₁₅-Alkylmercapto-, C₈-C₁₅-Alkoxy-, C₈-C₁₅-Alkoxy carbonyl-, C₈-C₁₅-Alkylcarbonyl-, C₈-C₁₅-Alkylaminocarbonyl- oder C₈-C₁₅-Alkylcarbonylaminogruppe, wie beispielsweise die Decylmercapto-, Undecylmercapto-, Decyloxy-, Undecyloxy-, Dodecyloxy-, Decyloxycarbonyl-, Undecylcarbonyl-, Decylaminocarbonyl- oder Decylcarbonylaminogruppe.

Die Verbindungen der Formel I können nach den in der DE-A-3,304,870 beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

Zur Herstellung der Verbindungen der Formel II eignet sich jedoch vorzugsweise das folgende Verfahren:

Eine Verbindung der allgemeinen Formel III



in der

R^4 , A und Y die oben angegebene Bedeutung haben,

wird mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IV



in der

R^2 die oben genannte Bedeutung hat, in Gegenwart eines säurebindenden Mittels umsetzt und das Reaktionsprodukt direkt mit gegebenenfalls alkyliertem Ammoniak behandelt.

Das Verfahren wird in der Regel so durchgeführt, daß ein Alkanol bzw. Alkanthiol der allgemeinen Formel III mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IV in Gegenwart eines säurebindenden Mittels, wie z.B. Triethylamin oder Pyridin in einem absoluten, inerten organischen Lösungsmittel, wie z.B. chlorierter Kohlenwasserstoff oder Toluol, bei Temperaturen um den Gefrierpunkt bis Raumtemperatur reagiert, und das Reaktionsprodukt direkt mit gegebenenfalls alkyliertem Ammoniak behandelt wird. Dazu löst man den Ammoniak oder das Alkylamin in einem Medium, das sowohl den Phosphorsäure-diester als auch Ammoniak oder das Amin genügend gut löst, wozu sich besonders Mischungen aus Acetonitril oder niederen

Alkoholen mit chlorierten Kohlenwasserstoffen eignen und vervollständigt die Reaktion bei einer Temperatur von 20 bis 70°C.

Man kann auch stufenweise vorgehen, also zuerst eine Alkylammoniumgruppe einführen und mit Alkylhalogenid anschließend zum Di- oder Trialkylammoniumalkylester umsetzen.

Sämtliche Zwischenstufen sowie Endprodukte lassen sich bequem säulenchromatographisch mit üblichen Elutionsmitteln, wie z.B. Ether, Ligroin, chlorierten Kohlenwasserstoffen, niederen Alkoholen oder Mischungen derselben, an Kieselgel reinigen, wobei im Falle des betainartigen Endprodukts zweckmäßig etwas Wasser zugesetzt wird.

Die pharmakologisch verträglichen Salze erhält man in üblicher Weise, z.B. durch Neutralisation der Verbindungen der Formel I mit nichttoxischen anorganischen oder organischen Säuren, wie z.B. Salz-, Schwefel-, Phosphor-, Bromwasserstoff-, Essig-, Milch-, Zitronen-, Äpfel-, Salicyl-, Malon-, Malein- oder Bernsteinsäure.

Die Arzneimittel enthaltend Verbindungen der Formel I oder II zur Behandlung von viralen Infektionen können in flüssiger oder fester Form enteral oder parenteral appliziert werden. Hierbei kommen die üblichen Applikationsformen in Frage, wie beispielsweise Tabletten, Kapseln, Dragées, Sirupe, Lösungen oder Suspensionen. Als Injektionsmedium kommt vorzugsweise Wasser zur Anwendung, das die bei Injektionslösungen üblichen Zusätze wie Stabilisierungsmittel, Lösungsvermittler und Puffer enthält. Derartige Zusätze sind z.B. Tartrat- und Zitratpuffer, Ethanol, Komplexbildner, wie Ethylen-diamintetraessigsäure und deren nichttoxischen Salze, hochmolekulare Polymere, wie flüssiges Polyethylenoxid zur Viskositätsregulierung. Flüssige Trägerstoffe für Injektionslösungen müssen steril sein und werden vorzugsweise in Ampullen abgefüllt. Feste Trägerstoffe sind beispielsweise Stärke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse Kieselsäuren, höher molekulare Fettsäuren, wie Stearinsäure, Gelatine, Agar-Agar, Calciumphosphat, Magnesiumstearat, tierische und pflanzliche Fette, feste hochmolekulare Polymere, wie Polyethylenglykole, etc.. Für orale

Applikationen geeignete Zubereitungen können gewünschtenfalls Geschmacks- oder Süßstoffe enthalten.

Die Dosierung kann von verschiedenen Faktoren, wie Applikationsweise, Spezies, Alter oder individuellem Zustand abhängen. Die erfundungsgemäßen Verbindungen werden üblicherweise in Mengen von 0,1 - 100 mg, vorzugsweise 0,2 - 80 mg pro Tag und pro kg Körpergewicht appliziert. Bevorzugt ist es, die Tagesdosis auf 2-5 Applikationen zu verteilen, wobei bei jeder Applikation 1-2 Tabletten mit einem Wirkstoffgehalt von 0,5 - 500 mg verabreicht werden. Die Tabletten können auch retardiert sein, wodurch sich die Anzahl der Applikationen pro Tag auf 1-3 vermindert. Der Wirkstoffgehalt der retardierten Tabletten kann 2 - 1000 mg betragen. Der Wirkstoff kann auch durch Dauerinfusion gegeben werden, wobei die Mengen von 5 - 1000 mg pro Tag normalerweise ausreichen.

Im Sinne der vorliegenden Erfindung kommen außer den in den Beispielen genannten Verbindungen und der durch Kombination aller in den Ansprüchen genannten Bedeutungen der Substituenten die folgenden Verbindungen der Formel I in Frage:

1. 2-n-Butylsulfinylmethyl-octadecyl-1-phosphorsäuremonocholinester
2. 2-Methoxymethyl-octadecyl-1-phosphorsäuremonocholinester
3. 2-n-Butylmercaptomethyl-octadecyl-1-phosphorsäuremonocholinester
4. Undecyl-1-phosphorsäuremonocholinester

5. Dodecyl-1-phosphorsäuremonocholinester
6. Tridecyl-1-phosphorsäuremonocholinester
7. Tetradecyl-1-phosphorsäuremonocholinester
8. Pentadecyl-1-phosphorsäure-monocholinester
9. Hexadecyl-1-phosphorsäuremonocholinester

Außerdem kommen beispielsweise die folgenden Verbindungen der Formel II in Frage:

1. 2-Undecylmercapto-tetradecyl-1-phosphorsäuremonocholinester
2. 2-Decyloxy-pentadecyl-1-phosphorsäuremonocholinester
3. 2-Undecylmercapto-pentadecyl-1-phosphorsäuremonocholinester
4. 2-Decyloxy-hexadecyl-1-phosphorsäuremonocholinester
5. 2-Dodecylsulfinyl-tetradecyl-1-phosphorsäuremonocholinester
6. 2-Undecylmercapto-tridecyl-1-phosphorsäuremonocholinester
7. 2-Decyloxymethyl-undecyl-1-phosphorsäuremonocholinester
8. 2-Undecylmercaptomethyl-dodecyl-1-phosphorsäuremonocholin-ester
9. 2-Undecylsulfinylmethyl-tridecyl-1-phosphorsäuremonocholin-ester
10. 2-Dodecylmercaptomethyl-dodecyl-1-phosphorsäuremonocholin-ester

11. 2-Undecyloxymethyl-tetradecyl-1-phosphorsäuremonocholinester
12. 2-Decylsulfonylmethyl-tridecyl-1-phosphorsäuremonocholinester
13. 2-Decyloxymethyl-dodecyl-1-phosphorsäuremonocholinester
14. 1-Undecyloxy-tridecyl-2-phosphorsäuremonocholinester
15. 1-Undecyloxy-tetradecyl-2-phosphorsäuremonocholinester
16. 1-Decylmercapto-pentadecyl-2-phosphorsäuremonocholinester
17. 1-Dodecylmercapto-tridecyl-2-phosphorsäuremonocholinester
18. 1-Decylmercapto-tetradecyl-2-phosphorsäuremonocholinester
19. 1-Undecylmercapto-tridecyl-2-phosphorsäuremonocholinester
20. 1-Decylsulfinyl-tetradecyl-2-phosphorsäuremonocholinester
21. 1-Undecylsulfonyl-tridecyl-2-phosphorsäuremonocholinester
22. 2-Decyl-dodecyl-1-phosphorsäuremonocholinester
23. 2-Undecyl-tridecyl-1-phosphorsäuremonocholinester
24. 2-Dodecyl-dodecyl-1-phosphorsäuremonocholinester
25. 2-Decyl-tetradecyl-1-phosphorsäuremonocholinester
26. 2-Undecyl-dodecyl-1-phosphorsäuremonocholinester

27. 2-Decyl-tridecyl-1-phosphorsäuremonocholinester
28. 2-Decyl-hexadecyl-1-phosphorsäuremonocholinester
29. 2-Decyl-pentadecyl-1-phosphorsäuremonocholinester
30. Eicosyl-10-phosphorsäuremonocholinester
31. Heneicosyl-11-phosphorsäuremonocholinester
32. Docosyl-11-phosphorsäuremonocholinester
33. Tricosyl-12-phosphorsäuremonocholinester
34. Tetracosyl-12-phosphorsäuremonocholinester
35. Pentacosyl-13-phosphorsäuremonocholinester
36. Tricosy-11-phosphorsäuremonocholinester
37. 2-(2-Oxodecan-1-yl)-tridecyl-1-phosphorsäuremonocholinester
38. 2-(2-Oxotridecan-1-yl)-tetradecyl-1-phosphorsäuremonocholinester
39. 2-(2-Oxododecan-1-yl)-pentadecyl-1-phosphorsäuremonocholinester

Beispiel 1

2-Dodecylmercapto-tetradecyl-1-phosphorsäure-monocholinester

- a) 2-Dodecylmercapto-tetradecansäuremethylester

Eine Natriummethylatlösung aus 1.2 g (52 mmol) Natrium in 50 ml Methanol wurde mit 12.5 ml (52 mmol) 1-Dodecylmercaptan in 30 ml Methanol versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt.

Dann wurden 15 g (47 mmol) 2-Bromtetradecansäuremethylester in 40 ml Methanol zugetropft und die sich bildende Suspension weitere 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit wurde der Niederschlag abgesaugt, das Lösungsmittel vom Filtrat entfernt und der Rückstand nach Aufnehmen in Dichlormethan mit Wasser gewaschen. Nach Eindampfen der organischen Phase erhielt man ein nach DC (Ether/Hexan 0.3/10) schwach verunreinigtes Rohprodukt in fast quantitativer Ausbeute, das ohne weitere Reinigung in die nächste Reaktion eingesetzt wurde.

b) 2-Dodecylmercapto-tetradecanol-1

Das Rohprodukt der letzten Reaktion wurde in 200 ml abs. Ether gelöst und so zu einer Suspension aus 1.25 g (33 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 190 ml abs. Ether getropft, daß der Ether gelinde siedete. Nach vollständiger Zugabe wurde eine weitere Stunde unter Rückfluß erhitzt, anschließend im Eisbad abgekühlt und nacheinander langsam mit 1.5 ml Wasser, 1.2 ml 5 N NaOH und nochmals 5.7 ml Wasser versetzt. Der Niederschlag konnte 30 min später abgesaugt werden, das Filtrat wurde eingedampft und der Rückstand anschließend durch Säulenchromatographie an Kieselgel 60 mit Ether/Isohexan 1/10 als Eluens gereinigt. Man erhielt 16.9 g (87 %, bezogen auf eingesetzten 2-Bromtetradecansäuremethylester) als farbloses Öl.

c) 2-Dodecylmercaptotetradecyl-1-phosphorsäure-monocholinester

8 g (19,3 mmol) 2-Dodecylmercapto-tetradecanol-1 in 55 ml Dichlormethan sowie 7,5 ml Triethylamin wurden bei -25°C mit einer Lösung aus 3.6 g (25 mmol) 2-Chlor-2-oxo-1,3,2-dioxa-phospholan (Fluka) in 15 ml Dichlormethan versetzt und 30 Minuten gerührt. Dann ließ man auf RT erwärmen, entfernte das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer und suspendierte den Rückstand in Ether. Nach Abtrennen des Triethylammoniumsalzes wurde das Filtrat erneut eingedampft und der ölige Rückstand in 45 ml Acetonitril aufgenommen. Die klare Lösung wurde durch Einleiten bei 20°C mit Trimethylamin gesättigt und 96 Stunden bei RT im geschlossenen Gefäß gerührt. Danach wurde der Niederschlag abgesaugt, mit Acetonitril gewaschen und aus

Dichlormethan/Aceton umgefällt. Ausb. 5.37 g (48 % d.Th.), Schmp. 208-213°C.

Beispiel 2

2-Dodecyloxytetradecyl-1-phosphorsäure-monocholinester wurde analog zu Bsp. 1 hergestellt und durch Säulenchromatographie an Kieselgel 60 mit Dichlormethan/Methanol/Wasser 6,5/2,5/0,4 als Eluens gereinigt. Ausbeute 34%, Schmp. 223-225°C (Zers.). Das als Edukt verwendete 2-Dodecyloxy-tetradecanol-1 wurde aus 2-Brom-tetradecansäuremethylester durch Umsetzung mit Natrium-dodecanolat und Reduktion des Rohproduktes mit Lithiumaluminiumhydrid in Ether hergestellt. Ausbeute 48%, bezogen auf den eingesetzten 2-Brom-tetradecansäuremethylester.

Beispiel 3

2-Dodecylmercaptomethyl-tridecyl-1-phosphorsäure-monocholinester

a) Undecylmalonsäurediethylester

Zu einer Suspension aus 2.65 g (105 mmol) Natriumhydrid 95% in 60 ml abs. DMF wurden langsam 16 g (100 mmol) Malonsäure-diethylester in 70 ml abs. DMF getropft und 30 min. nachgerührt. Dann wurden 24 ml (105 mmol) Undecylbromid in 150 ml Toluol zugegeben und die sich bildende Suspension 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand mit Wasser versetzt und mehrfach mit Ether extrahiert. Die vereinigten Etherextrakte wurden getrocknet, eingedampft und der Rückstand ohne weitere Reinigung in die nächste Reaktion eingesetzt.

b) 2-Hydroxymethyl-tridecanol-1

Das Rohprodukt der letzten Reaktion in 240 ml abs. Ether wurde so zu einer Suspension aus 5,6 g (148 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 440 ml abs. Ether getropft, daß der Ether gelinde siedete. Nach vollständiger Zugabe wurde weitere 30 min. unter

Rückfluß erhitzt, anschließend im Eisbad abgekühlt und nacheinander langsam mit 6 ml Wasser, 4,3 ml 5n NaOH und nochmals 20,4 ml Wasser versetzt. Nach 30 min. wurde der Niederschlag abgesaugt, mit Ether gewaschen und das Filtrat vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde durch Flash-Säulenchromatographie mit Ether/Isohexan 2/1 als Eluens gereinigt. Ausbeute 13,6 g (59%, bezogen auf Malonsäurediethylester), Schmp. 62-65°C.

c) 2-Hydroxymethyl-tridecanol-1-benzolsulfonat

9,5 g (41 mmol) des Diols der letzten Reaktion wurden in 50 ml abs. Pyridin gelöst, bei 0°C langsam mit 5,55 ml (43,5 mmol) Benzolsulfonsäurechlorid versetzt und 1 h im Eisbad nachgerührt. Danach wurde der Ansatz auf Eis gegossen, mit 6n HCl angesäuert und mit Dichlormethan extrahiert. Nach Trocknung über Na_2SO_4 wurde die organische Phase eingedampft und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel 60 mit Ether/Isohexan 1/1 als Eluens gereinigt. Ausbeute 8,2 g (54%) als Öl.

d) 2-Dodecylmercaptomethyl-tridecanol-1

5,8 ml (24,3 mmol) Dodecylmercaptan wurden zu einer Lösung aus 1,35 KOH in 60 ml Ethanol getropft, 1h bei Raumtemperatur gerührt und mit 8,1 g (22 mmol) des Benzolsulfonats der letzten Reaktion in 27 ml Ethanol versetzt. Nach 16 h Rühren bei Raumtemperatur wurde die Suspension auf Eis gegossen, mit Salzsäure angesäuert und mehrfach mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und von Lösungsmitteln befreit. Ausbeute fast quantitativ (Öl).

e) 2-Dodecylmercaptomethyl-tridecyl-1-phosphorsäure-monocholinester

Die Verbindung wurde analog zu Bsp. 1 und 2 aus dem 2-Dodecylmercaptomethyl-tridecanol-1 hergestellt.

Ausbeute 82%, Schmp. 226-228°C (Zers.).

Beispiel 4

2-Decyloxy-tetradecyl-1-phosphorsäure-monocholinester wurde analog zu den Beispielen 1 und 2 hergestellt und durch Säulenchromatographie an Kieselgel 60 mit Dichlormethan/Methanol/Wasser 6.5/2.5/0.4 als Eluens gereinigt. Ausbeute 43 %, Schmp. 184-194 °C (langsame Zersetzung).

Das als Edukt eingesetzte 2-Decyloxy-tetradecanol-1 wurde analog zu Beispiel 2 in 53 % Ausbeute hergestellt.

Beispiel 5

2-Dodecyloxy-pentadecyl-1-phosphorsäure-monocholinester wurde analog den Beispielen 1, 2 und 4 hergestellt und durch Säulenchromatographie an Kieselgel 60 mit Dichlormethan/Methanol/Wasser 6.5/2.5/0.4 als Eluens gereinigt. Ausbeute 31 %, Schmp. >230 °C (Zersetzung).

Das als Edukt eingesetzte 2-Dodecyloxy-pentadecanol-1 wurde analog zu Beispiel 2 in 42 % Ausbeute hergestellt.

Beispiel 6

2-Dodecyloxy-tridecyl-1-phosphorsäure-monocholinester wurde analog den Beispielen 1, 2, 4 und 5 hergestellt und durch Säulenchromatographie an Kieselgel 60 mit Dichlormethan/Methanol/Wasser 6.5/2.5/0.4 als Eluens gereinigt. Ausbeute 49 %, Schmp. 218-223 °C (Zersetzung).

Das als Eluens eingesetzte 2-Dodecyloxy-tridecanol-1 wurde anaolg zu Beispiel 2 in 61 % Ausbeute hergestellt.

Beispiel 7

Untersuchungen zur pharmakologischen Wirksamkeit

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung weisen eine antivirale Wirksamkeit auf und können somit beispielsweise zur Behandlung von HIV-bedingten Krankheiten oder Infektionen eingesetzt werden. Der Nachweis der Anti-HIV-Wirksamkeit erfolgt in Zell- oder Gewebekulturen, wobei die direkte Hemmung der HIV-Replikation gemessen wird.

Zunächst erfolgt eine Behandlung von HIV-infizierten humanen T-Lymphomzellen bzw. HIV-infizierten humanen fetalen Lungenzellen mit der zu untersuchenden Verbindung in Verdünnungsreihe. Anschließend erfolgt eine Quantifizierung der Virusmenge im Überstand durch Neuinfektion von humanen fetalen Lungenzellen. Die Abnahme der entstandenen HIV-positiven Zellkolonien gilt als direktes Maß für die antivirale Wirksamkeit der untersuchten Verbindung.

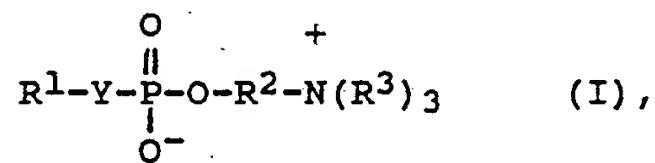
In der folgenden Tabelle sind diejenigen Konzentrationen angegeben, die eine 50 %-ige Hemmung der Virusreplikation bewirken (IC₅₀-Werte).

Tab.: Zusammenstellung der IC₅₀-Werte bezüglich der chronisch infizierten humanen fetalen Lungenzellen.

Substanz (Bsp.Nr.)	IC ₅₀ -Wert (/ug/ml)
1	30
2	1
3	12

Patentansprüche

1. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I



in der

R^1 einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen Rest, insbesondere ein Alkylrest, mit 9-30 Kohlenstoffatomen darstellt, der auch Teil eines C₅-C₇-Cycloalkanrings sein kann und der gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Hydroxy-, Halogen-, Nitril-, eine C₅-C₇-Cycloalkyl-, Phenyl-, C₁-C₂₀-Alkoxy carbonyl-, C₁-C₂₀-Alkyl carbonyl-, C₁-C₂₀-Alkyl carbamoyl-, C₁-C₂₀-Alkyl mercapto-, C₁-C₂₀-Alkansulfinyl-, C₁-C₂₀-Alkan sulfonyl-, C₁-C₂₀-Acylaminogruppe oder durch C₁-C₂₀-Alkoxy substituiert ist, das wiederum durch Phenyl, C₁-C₂₀-Alkyl mercapto, C₁-C₂₀-Alkansulfinyl, C₁-C₂₀-Alkansulfonyl, C₁-C₂₀-Acylamino, C₁-C₂₀-Alkoxy carbonyl, Nitril, Hydroxy, C₁-C₂₀-Alkoxy oder C₁-C₂₀-Alkyl carbamoyl substituiert sein kann,

R^2 eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette mit 2-6, vorzugsweise 2-4 Kohlenstoffatomen,

R^3 Wasserstoff oder eine C₁-C₆-Alkylgruppe und

Y ein Sauerstoff- oder Schwefelatom

bedeuten, deren pharmakologisch unbedenkliche Salze sowie optische Isomere zur Herstellung von Arzneimitteln mit antiviraler Wirkung.

2. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, in der

R^1 einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten Alkylrest, mit 9-30 Kohlenstoffatomen, der auch Teil eines C₅-C₇-Cycloalkanrings sein kann und der gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Hydroxy, C₁-C₂₀-Alkylmercapto-, C₁-C₂₀-Alkansulfinyl-, C₁-C₂₀-Alkan-sulfonyl-, C₁-C₂₀-Alkylcarbonyl- oder durch C₁-C₂₀-Alkoxy substituiert ist,

R^2 eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette mit 2-4 Kohlenstoffatomen,

R^3 Wasserstoff oder eine C₁-C₆-Alkylgruppe und

Y ein Sauerstoff- oder Schwefelatom

bedeuten.

3. Verwendung von Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1 oder 2, in der

R^1 ein Alkylrest mit 11-20 Kohlenstoffatomen ist, der ein- oder mehrfach durch C₁₀-C₁₅-Alkylmercapto-, C₁₀-C₁₅-Alkan-sulfinyl-, C₁₀-C₁₅-Alkansulfonyl-, C₁₀-C₁₅-Alkylcarbonyl- oder durch C₁₀-C₁₅-Alkoxy substituiert ist,

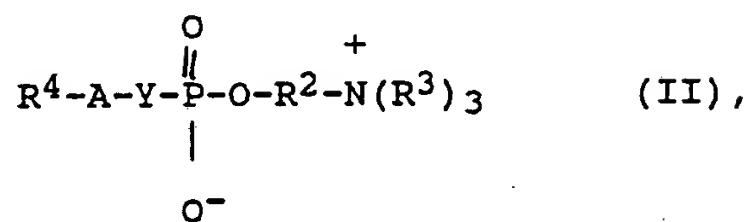
R^2 eine Alkylenkette mit 2 Kohlenstoffatomen

R^3 Wasserstoff, Methyl oder Ethyl und

Y ein Sauerstoff- oder Schwefelatom

bedeuten.

4. Verbindungen der Formel II



in der

R^4 einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen Rest mit 7-28 Kohlenstoffatomen bedeutet,

A die Gruppe $\begin{matrix} -CH-CH_2- \\ | \\ Z \end{matrix}$, $\begin{matrix} -CH- \\ | \\ CH_2-Z \end{matrix}$ oder $\begin{matrix} -CH-CH_2- \\ | \\ CH_2-Z \end{matrix}$

bedeutet, und

Z eine C_1-C_{20} -Alkoxy carbonyl-, C_1-C_{20} -Alkyl carbonyl-, C_1-C_{20} -Alkylaminocarbonyl-, C_1-C_{20} -Alkyl mercapto-, C_1-C_{20} -Alkan-sulfinyl-, C_1-C_{20} -Alkansulfonyl- oder C_8-C_{15} -Alkoxygruppe darstellt, wobei für den Fall, daß R^4 eine geradkettige Alkylgruppe mit 7-15 C-Atomen bedeutet, Z auch eine unverzweigte Alkylgruppe mit 9-13 C-Atomen sein kann,

R^2 eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette mit 2-4 Kohlenstoffatomen,

R^3 Wasserstoff oder eine C₁-C₆-Alkylgruppe

Y ein Sauerstoff- oder Schwefelatom

bedeuten, wobei die Verbindungen bezüglich der Definition R⁴-A- nicht mehr als max. 33 Kohlenstoffatome besitzen, sowie deren pharmakologisch unbedenkliche Salze und optische Isomere, mit Ausnahme der Verbindung 2-Decyl-tetradecyl-1-phosphorsäure-monocholinester.

5. Verbindungen der Formel II gemäß Anspruch 4, in der R⁴ einen Alkylrest mit 9-17 Kohlenstoffatomen bedeutet.
6. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß Anspruch 4, 5 oder 6 neben üblichen Träger- und Hilfsstoffen.
7. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 4-6 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von viralen oder retroviralen Infektionen.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.